

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION ET LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

Etat membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Autriche	Elidel	1%	Crème	Voie cutanée
Belgique	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgique	Elidel 1%	10 mg/g	Crème	Voie cutanée
Belgique	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgique	Isaplic 1%	10 mg/g	Crème	Voie cutanée
République Tchèque	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádrazí 10 130 00 Praha 3 République Tchèque	Elidel 1% Krém	1%	Crème	Voie cutanée
Chypre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Chypre	Elidel cream 1%	1%	Crème 15 g	Voie cutanée
Chypre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Chypre	Elidel cream 1%	1%	Crème 30 g	Voie cutanée

Danemark	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danemark	Elidel	1%	Crème	Voie cutanée
Danemark	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danemark	Aregen	1%	Crème	Voie cutanée
Danemark	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danemark	Velov	1%	Crème	Voie cutanée
Estonie	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlande	Elidel	1% crème	Crème	Voie cutanée
Finlande	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlande	Elidel	1%	Crème	Voie cutanée
France	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	Elidel	1%	Crème 15 g	Voie cutanée
France	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	Elidel	1%	Crème 30 g	Voie cutanée
France	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	Elidel	1%	Crème 60 g	Voie cutanée

France	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison France	Elidel	1%	Crème 100 g	Voie cutanée
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Elidel 1 % Creme	10 mg/ 1g	Crème	Voie cutanée
Allemagne	3M Medica Zweigniederlassung der 3M Deutschland GmbH Hammfelddamm 11 D-41460 Neuss Allemagne	Douglan 1 % Creme	10 mg/ 1g	Crème	Voie cutanée
Allemagne	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Velov 1 % Crème	10 mg/ 1g	Crème	Voie cutanée
Grèce	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Grèce	Elidel	1%	Crème	Voie cutanée
Grèce	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Grèce	Aregen	1%	Crème	Voie cutanée
Hongrie	Novartis Hungária Kft. Pharma 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Bartók- Ház, V. em. Hongrie	Elidel 1% krém	1% (10mg/g)	Crème	Voie cutanée

Islande	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Danemark	Elidel cream 1%	1%	Crème	Voie cutanée
Italie	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italie	Elidel	1%	Crème	Voie cutanée
Italie	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italie	Ombex	1%	Crème	Voie cutanée
Lettonie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlande	Elidel	1%	Crème	Voie cutanée
Lituanie	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlande	Elidel	10 mg/g	Crème	Voie cutanée
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Elidel	1%	Crème	Voie cutanée
Malte	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Royaume-Uni	Elidel	1% w/w	Crème	Voie cutanée

Norvège	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvège	Elidel	1%	Crème	Voie cutanée
Pologne	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Elidel	10 mg/g	Crème	Voie cutanée
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Aregen	10 mg/g	Crème	Voie cutanée
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Elidel	10 mg/g	Crème	Voie cutanée
Slovaquie	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 République Tchèque	Elidel 1%	10mg pour 1g (1%)	Crème	Voie cutanée
Slovénie	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Allemagne	Elidel	1%	Crème	Voie cutanée
Espagne	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espagne	Elidel 1 % cream	1 %	Crème	Voie cutanée

Espagne	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espagne	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Crème	Voie cutanée
Espagne	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espagne	Rizan 1 % cream	1 %	Crème	Voie cutanée
Suède	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suède	Elidel	1% crème	Crème	Voie cutanée
Pays-Bas	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Pays-Bas	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg par g	Crème	Voie cutanée
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Royaume-Uni	Elidel 1% Cream	1% w/w	Crème	Voie cutanée

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE SUR LES MÉDICAMENTS CONTENANT DU PIMECROLIMUS (voir Annexe I)

Le pimecrolimus est un inhibiteur de la calcineurine approuvé sous forme de crème concentrée à 1%. L'utilisation de pimecrolimus était initialement approuvée chez les patients de 2 ans et plus, souffrant de dermatite atopique (DA) légère à modérée, pour le traitement à court terme des signes et symptômes et pour le traitement intermittent à long terme en prévention d'une évolution en érythème.

Le Danemark a demandé au CHMP de rendre un avis sur le profil bénéfice/risque du pimecrolimus en termes d'efficacité et de sécurité sur le risque potentiel de cancer. Suite à cette demande, le CHMP a examiné les données existantes sur l'efficacité ainsi que les données disponibles sur cette question relative à la sécurité, y compris les rapports de pharmacovigilance, les données fournies par les études non cliniques, les essais cliniques et les études épidémiologiques.

En termes d'efficacité, le pimecrolimus est moins efficace que le traitement primaire de la DA (corticostéroïdes topiques). Le CHMP a par conséquent recommandé de restreindre les indications thérapeutiques aux patients pour lesquels un traitement aux corticostéroïdes topiques est non conseillé ou impossible : intolérance aux corticostéroïdes topiques, absence d'effet des corticostéroïdes topiques et utilisation sur le visage et le cou lorsque qu'un traitement intermittent prolongé aux corticostéroïdes topiques est inapproprié.

Chez les greffés suivant un traitement systémique par inhibiteurs de la calcineurine, une exposition systémique prolongée à une très forte immunosuppression peut augmenter le risque de développement de lymphomes et de tumeurs malignes de la peau. L'exposition systémique est restreinte avec l'utilisation topique de pimecrolimus. Toutefois, un effet immunosuppresseur local peut se produire sur la peau.

Pendant le développement clinique et l'étude de pharmacovigilance, des tumeurs malignes de la peau (y compris des lymphomes T cutanés et des cancers de la peau) liées à l'utilisation de pimecrolimus topique ont été observées. Ces cas de tumeurs de la peau étaient d'origines diverses et situées à divers endroits du corps. La durée d'exposition au pimecrolimus crème avant le diagnostic d'une tumeur était également différente dans tous les cas, ce qui empêchait de dégager une tendance spécifique. Le CHMP a convenu que ces tumeurs malignes de la peau pouvaient ressembler à la DA et que leur diagnostic pouvait s'avérer difficile. Toutefois, après avoir examiné les données disponibles, le CHMP a conclu qu'il ne fallait pas exclure que l'utilisation de pimecrolimus pouvait être une cause potentielle.

Le CHMP a également pris en compte les données disponibles fournies par les essais cliniques et les études épidémiologiques. À ce jour, le CHMP a considéré que les données issues des études épidémiologiques examinées ne permettaient pas de tirer des conclusions sur le risque potentiel de tumeurs malignes. En général, ces données ne sont pas concluantes et les études présentent des faiblesses qui limitent leur interprétation : durée d'exposition trop courte, suivi trop court et déficiences méthodologiques. Quelques modifications doivent être apportées aux plans d'études et il faudra plus de temps pour observer suffisamment longtemps des sujets utilisant du pimecrolimus.

Compte tenu des données disponibles à ce jour, le CHMP a conclu que la sécurité à long terme du pimecrolimus doit être de nouveau établie. Afin de réévaluer la sécurité à long terme de pimecrolimus, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché ont mis en place un plan de surveillance de sécurité comprenant un registre des patients pédiatriques.

Le CHMP a également fait part de ses inquiétudes concernant l'utilisation de pimecrolimus topique chez les enfants de moins de 2 ans (non approuvé) dont le système immunitaire est encore en développement. Le CHMP a par conséquent demandé aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché de prendre les mesures nécessaires pour que Elidel ne soit pas utilisé dans cette tranche d'âge.

Le Comité a également conclu que les Informations produit devaient inclure des avertissements sur le risque potentiel de tumeurs malignes et mentionner qu'il s'agit d'un traitement en deuxième intention.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES

Considérant que

- Le Comité a considéré la saisine, conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle qu'amendée, pour les médicaments contenant du pimecrolimus topique.
- Le Comité a considéré que le pimecrolimus crème est efficace pour le traitement de la dermatite atopique légère à modérée. Toutefois, le CHMP a décidé que les indications thérapeutiques devaient se restreindre aux patients pour lesquels un traitement aux corticostéroïdes topiques est non conseillé ou impossible.
- Le Comité a reconnu que des cas de tumeurs malignes (y compris des cancers de la peau et des lymphomes) ont été signalés chez les patients suivant un traitement au pimecrolimus crème. Compte tenu des données (pré-cliniques, cliniques et épidémiologiques) disponibles, le CHMP a conclu qu'il ne fallait pas exclure que l'utilisation de pimecrolimus pouvait être une cause potentielle et que davantage de données étaient donc nécessaires pour assurer un profil de sécurité à long terme convenable.
- Le Comité a par conséquent considéré que le rapport bénéfice/risque pour les médicaments contenant du pimecrolimus crème est favorable pour le « traitement des patients âgés de 2 ans et plus, souffrant de dermatite atopique (DA) légère à modérée, pour lesquels un traitement aux corticostéroïdes topiques est non conseillé ou impossible : intolérance aux corticostéroïdes topiques, absence d'effet des corticostéroïdes topiques et utilisation sur le visage et le cou lorsque qu'un traitement intermittent prolongé aux corticostéroïdes topiques est inapproprié ». De plus, le CHMP a conclu que les informations suivantes devaient être mentionnées dans les résumés des caractéristiques du produit et dans les sections correspondantes des notices :
 - Seuls les médecins spécialistes de la dermatite atopique (diagnostic et traitement) peuvent prescrire un traitement au pimecrolimus crème.
 - Le traitement doit être intermittent et non continu.
 - Une mention doit souligner que le pimecrolimus ne doit pas être appliqué sur des lésions susceptibles d'être des tumeurs malignes ou pré-malignes.
 - Le pimecrolimus crème ne doit pas être utilisé chez les adultes dont le système immunitaire est défaillant et chez les enfants.
 - Une mention doit stipuler que le pimecrolimus crème ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.
 - Une mention doit rapporter les cas de tumeurs malignes répertoriés en pharmacovigilance.

En conséquence, le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché des médicaments définis dans l'Annexe I pour lesquels les sections modifiées des résumés des caractéristiques du produit et des notices sont définies à l'Annexe III.

ANNEXE III

Note: Cette annexe III (Résumé des Caractéristiques du Produit, Etiquetage and Notice) est celle annexée à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 des médicaments contenant du pimecrolimus. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, cette Annexe III fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, cette annexe III ne peut ne pas correspondre à la version actuelle.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

{Nom de fantaisie}

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de crème contient 10 mg de pimécrolimus.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.

Crème blanche et homogène.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dermatite atopique légère à modérée (eczéma) chez les patients âgés de 2 ans et plus pour lesquels un traitement par corticostéroïdes topiques n'est pas recommandable ou possible. Ceci peut inclure :

- Une intolérance aux corticostéroïdes topiques
- Une efficacité insuffisante des corticostéroïdes topiques
- L'utilisation sur le visage et le cou où un traitement intermittent prolongé par corticostéroïdes topiques peut être inapproprié.

4.2 Posologie et mode d'administration

{Nom de fantaisie} doit être initié par des médecins ayant l'expérience du diagnostic et des traitements de la dermatite atopique.

{Nom de fantaisie} peut être utilisé pour le traitement à court terme des signes et des symptômes de la dermatite atopique et, pour le traitement intermittent à long terme pour prévenir la progression vers les poussées.

Le traitement par {Nom de fantaisie} doit être instauré dès la première apparition des signes et symptômes de la dermatite atopique. {Nom de fantaisie} doit seulement être appliqué sur les surfaces atteintes par la dermatite atopique. {Nom de fantaisie} doit être utilisé le moins longtemps possible pendant les poussées de la maladie. Le patient ou le soignant doit arrêter l'utilisation de {Nom de fantaisie} dès que les signes et symptômes ont disparus. Le traitement doit être intermittent, de court-terme et non continu. {Nom de fantaisie} doit être appliqué deux fois par jour en fine couche sur les surfaces atteintes.

Les données issues des études cliniques soutiennent le traitement intermittent par {Nom de fantaisie} jusqu'à 12 mois.

Si aucune amélioration ne survient après 6 semaines de traitement, ou dans le cas d'une exacerbation de la maladie, {Nom de fantaisie} doit être arrêté. Le diagnostic de dermatite atopique doit être réévalué et d'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Adultes

Appliquer une fine couche d' {Nom de fantaisie} deux fois par jour sur la peau lésée et masser délicatement jusqu'à résorption complète. Chaque zone cutanée atteinte doit être traitée par {Nom de fantaisie} jusqu'à disparition des lésions, puis le traitement doit être arrêté.

{Nom de fantaisie} peut être appliqué sur toutes les surfaces cutanées, y compris la tête et le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. {Nom de fantaisie} ne doit pas être appliqué sous occlusion (voir rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dans la prise en charge à long terme de la dermatite atopique (eczéma), le traitement par {Nom de fantaisie} doit être instauré dès l'apparition des premiers signes et symptômes de la dermatite atopique pour prévenir les poussées de la maladie. {Nom de fantaisie} doit être appliqué deux fois par jour.

Des émoullients peuvent être appliqués immédiatement après l'utilisation d' {Nom de fantaisie}.

Enfants

L'utilisation d' {Nom de fantaisie} chez les patients âgés de moins de 2 ans n'est pas recommandée jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

Pour les enfants (2 à 11 ans) et les adolescents (12 à 17 ans), la posologie et le mode d'administration sont les mêmes que pour les adultes.

Sujets âgés

La dermatite atopique (eczéma) est rarement observée chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les études cliniques avec {Nom de fantaisie} n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients dans cette tranche d'âge pour pouvoir déterminer si ces sujets répondent différemment ou pas par rapport aux patients plus jeunes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au pimécrolimus, aux autres macrolactames ou à l'un des excipients. Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

{Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé chez les patients avec immunodéficiences congénitales ou acquises ou chez les patients sous traitement causant de l'immunosuppression.

L'effet à long terme sur la réponse immunitaire locale de la peau et sur l'incidence des lésions malignes cutanées n'est pas connu. {Nom de fantaisie} ne doit pas être appliqué sur les lésions cutanées potentiellement malignes ou pré-malignes.

{Nom de fantaisie} ne doit pas être appliqué sur des surfaces atteintes par une infection virale cutanée aiguë (herpès simplex, varicelle).

L'efficacité et la tolérance d' {Nom de fantaisie} n'ont pas été évaluées dans le traitement des dermatites atopiques cliniquement infectées. Avant de débiter un traitement par {Nom de fantaisie}, les signes cliniques d'infection au niveau des zones à traiter doivent avoir disparu.

Bien que les patients ayant une dermatite atopique sont prédisposés aux infections cutanées superficielles y compris l'eczéma herpeticum (éruption varicelliforme de Kaposi), le traitement par {Nom de fantaisie} peut être associé à un risque accru d'infections cutanées par le virus herpès simplex ou eczéma herpeticum (se manifestant comme une extension rapide de lésions vésiculaires et érosives). En présence d'une infection cutanée à herpès simplex, le traitement par {Nom de fantaisie} au site de l'infection doit être interrompu jusqu'à la disparition de l'infection virale.

Les patients ayant une dermatite atopique sévère peuvent être exposés à un risque accru d'infection cutanée bactérienne (impétigo) durant le traitement par {Nom de fantaisie}.

L'utilisation d' {Nom de fantaisie} peut induire des réactions légères et transitoires au niveau du site d'application, telles qu'une sensation de chaleur et/ou de brûlure. Si la réaction au site d'application est sévère, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué.

La prudence est requise afin d'éviter le contact avec les yeux et les muqueuses. En cas d'application accidentelle sur ces zones, la crème doit être soigneusement essuyée et/ou rincée à l'eau.

Les médecins doivent informer les patients des mesures appropriées de protection solaire telles que réduction de la durée d'exposition, l'application d'un écran solaire et le port d'un vêtement adéquat pour couvrir la peau (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »).

{Nom de fantaisie} contient de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales. {Nom de fantaisie} contient aussi du propylène glycol qui peut provoquer une irritation cutanée.

La substance active de {Nom de fantaisie} est le pimécrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une immunosuppression intense suite à une administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine a été associée à un risque accru de développement de lymphomes et d'atteintes malignes cutanées.

Des cas d'atteintes malignes, incluant des lymphomes cutanés et d'autres types de lymphomes, ainsi que des cancers cutanés ont été rapportés chez des patients utilisant la crème à base de pimécrolimus (voir rubrique 4.8). Cependant, des concentrations systémiques significatives de pimécrolimus n'ont pas été retrouvées chez les patients atteints de dermatite atopique et traités par {Nom de fantaisie}.

Populations avec risque potentiellement plus grand d'exposition systémique

{Nom de fantaisie} n'a pas été étudié chez les patients présentant un syndrome de Netherton. En raison d'une augmentation possible de l'absorption systémique du pimécrolimus, il n'est pas recommandé d'utiliser {Nom de fantaisie} chez les patients ayant un syndrome de Netherton.

La tolérance d' {Nom de fantaisie} n'ayant pas été établie chez les patients érythrodermiques, l'utilisation du produit chez ces patients ne peut pas être recommandée.

L'utilisation d' {Nom de fantaisie} sous occlusion n'a pas été étudiée chez les patients. Les pansements occlusifs ne sont pas recommandés.

Chez les patients qui présentent une peau fortement inflammatoire et/ou altérée, les concentrations systémiques peuvent être plus élevées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions potentielles entre {Nom de fantaisie} et d'autres médicaments n'ont pas été systématiquement évaluées. Le pimécrolimus est exclusivement métabolisé par le CYP450 3A4. Etant donné son faible taux d'absorption systémique, la survenue d'interactions entre {Nom de fantaisie} et des médicaments administrés par voie générale est peu probable (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »).

Les données actuellement disponibles indiquent qu' {Nom de fantaisie} peut être utilisé simultanément avec des antibiotiques, des antihistaminiques et des corticostéroïdes (oraux/nasaux/inhalés).

Etant donné le faible taux d'absorption systémique, une éventuelle interaction systémique avec les vaccinations est improbable. Toutefois, cette interaction n'a pas été étudiée. Par conséquent, il est

recommandé d'administrer les vaccins au cours des périodes d'interruption du traitement chez les patients ayant une maladie étendue.

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation concomitante de traitements immunosuppresseurs de l'eczéma atopique tels que les UVB, UVA, PUVA, l'azathioprine et la ciclosporine A.

{Nom de fantaisie} n'a pas de pouvoir photocarcinogène chez l'animal (voir rubrique 5.3 « Données de sécurité précliniques »). Toutefois, puisque la pertinence de ces données n'est pas connue chez l'homme, l'exposition excessive de la peau aux rayons ultraviolets y compris les lampes solaires ou les traitements par PUVA, UVA ou UVB doit être évitée pendant le traitement par {Nom de fantaisie}.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation d' {Nom de fantaisie} chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal avec application cutanée du produit ne montrent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur le développement embryonnaire et fœtal. Les études chez l'animal après administration par voie orale ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3 « Données de sécurité précliniques »). Etant donné le faible taux d'absorption systémique du pimécrolimus après application topique d' {Nom de fantaisie} (voir rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »), le risque potentiel, chez la femme, est considéré comme étant limité. Cependant, {Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas eu d'études chez l'animal sur l'excrétion dans le lait après application topique et l'utilisation d' {Nom de fantaisie} chez les femmes qui allaitent n'a pas été étudiée. Il n'est pas connu si le pimécrolimus est excrété dans le lait après application topique.

Cependant, en raison du faible taux d'absorption du pimécrolimus après application topique d' {Nom de fantaisie} (voir rubrique 5.2 : Propriétés pharmacocinétiques), le risque potentiel est considéré comme limité chez l'être humain. La prudence est recommandée lorsque {Nom de fantaisie} est administré chez les femmes qui allaitent.

Les femmes qui allaitent peuvent utiliser {Nom de fantaisie} mais ne doivent pas appliquer {Nom de fantaisie} sur les seins afin d'éviter toute prise orale non intentionnelle par le nouveau-né.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

{Nom de fantaisie} n'exerce aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des réactions au niveau du site d'application, rapportées par environ 19 % des patients traités par {Nom de fantaisie} et 16 % de ceux du groupe placebo. Ces réactions sont généralement survenues en début de traitement et ont été légères à modérées et de courte durée.

Estimations de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$, dont observations isolées).

- Très fréquent : sensation de brûlure au niveau du site d'application.
- Fréquent : réactions au site d'application (irritation, prurit et érythème), infections cutanées (folliculite).
- Peu fréquent : furoncle, impétigo, herpès simplex, zona, dermatite à herpès simplex (eczéma herpeticum), molluscum contagiosum, papillomes cutanés (verruës), manifestation au site

d'application telles que rash, douleur, paresthésie, desquamation, sécheresse, œdème et aggravation de l'affection.

- Rare : intolérance à l'alcool (le plus souvent : flush, éruption, sensation de brûlure, prurit ou œdème d'apparition rapide après consommation de boisson alcoolisée), réactions allergiques cutanées (par exemple : dermatite, urticaire).

Après commercialisation : des cas d'atteintes malignes, incluant des lymphomes cutanés et d'autres types de lymphomes et des cancers cutanés ont été rapportés chez des patients utilisant la crème à base de pimécrolimus (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage par {Nom de fantaisie} n'a été décrit.

Aucun incident d'ingestion accidentelle n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments à usage dermatologique, code ATC : D11AX15.

Pharmacologie non clinique

Le pimécrolimus est un anti-inflammatoire lipophile dérivé de l'ascomycine (macrolactame) et un inhibiteur sélectif cellulaire de la production et de la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Le pimécrolimus se lie avec une haute affinité à la macrophiline-12 et inhibe la calcineurine, phosphatase calcium-dépendante. En conséquence, il bloque la synthèse des cytokines pro-inflammatoires dans les lymphocytes T.

Après administration topique ou systémique, le pimécrolimus exerce une forte activité anti-inflammatoire dans des modèles animaux d'inflammation cutanée. Dans le modèle de la dermatite allergique de contact chez le porc, le pimécrolimus en application topique est aussi efficace que les corticostéroïdes puissants. Contrairement aux corticostéroïdes, le pimécrolimus n'induit pas d'atrophie cutanée chez le porc et n'altère pas les cellules de Langerhans cutanées des souris.

Le pimécrolimus n'altère pas la réponse immunitaire primaire et n'affecte pas les ganglions lymphatiques dans la dermatite allergique de contact chez la souris. Le pimécrolimus par voie topique pénètre de façon similaire mais s'infiltré beaucoup moins à travers la paroi cutanée humaine que les corticostéroïdes, indiquant un très faible pouvoir d'absorption systémique du pimécrolimus.

En conclusion, le pimécrolimus présente un profil pharmacologique cutané sélectif différent de celui des corticostéroïdes.

Données cliniques

Le profil d'efficacité et de sécurité d' {Nom de fantaisie} a été évalué chez plus de 2.000 patients comprenant des nourrissons (≥ 3 mois), des enfants, des adolescents, et des adultes inclus dans des études de phase II et III. Plus de 1.500 patients ont été traités par {Nom de fantaisie} et plus de 500 patients ont reçu un traitement de contrôle c-à-d le placebo et/ou des corticostéroïdes.

Traitement à court terme (aigu)

Enfants et adolescents : Deux études de 6 semaines contrôlées versus placebo ont été menées incluant un total de 403 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans. Les patients étaient traités deux fois par jour par {Nom de fantaisie}. Les données des deux études ont été regroupées.

Nourrissons : Une étude similaire de 6 semaines a été menée chez 186 nourrissons âgés de 3 à 23 mois.

Dans ces trois études de 6 semaines, les résultats finaux d'efficacité ont été les suivants :

Paramètre	Critère	Enfants et adolescents			Nourrissons		
		{Nom de fantaisie} 1 % (N = 267)	Excipient (N = 136)	P	{Nom de fantaisie} 1 % (N = 123)	Excipient (N = 63)	p
IGA*	Disparition totale ou quasi-totale ¹	34,8 %	18,4 %	< 0,001	54,5 %	23,8 %	< 0,001
IGA*	Amélioration ²	59,9 %	33 %	Non calculé	68 %	40 %	Non calculé
Prurit	Absent ou léger	56,6 %	33,8 %	< 0,001	72,4 %	33,3 %	< 0,001
EASI*	Global (modification moyenne en %) ³	- 43,6	- 0,7	< 0,001	- 61,8	+ 7,35	< 0,001
EASI*	Tête/cou (modification moyenne en %) ³	- 61,1	+ 0,6	< 0,001	- 74,0	+ 31,48	< 0,001

* « Investigateur Global Assessment » (Evaluation globale de l'investigateur)
* Eczema Area Severity Index (index de gravité de la zone d'eczéma) : modification moyenne en % des signes cliniques (érythème, infiltration, excoriation, lichénification) et de la surface corporelle atteinte
¹ Valeur de p basée sur le test CMH stratifié par centre
² Amélioration : IGA plus basse qu'au départ
³ Valeur de p basée sur le modèle ANCOVA de l'EASI au jour final 43, avec le centre et le traitement comme facteurs et l'EASI initial (jour 1) comme covariable

Une amélioration significative du prurit a été observée au cours de la première semaine de traitement chez 44 % des enfants et des adolescents et 70 % des nourrissons.

Adultes : {Nom de fantaisie} était moins efficace que la bétaméthasone-17- valérate à 0,1 % dans le traitement à court terme (3 semaines) de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte.

Traitement à long terme

Deux études, en double aveugle, de traitement à long terme de la dermatite atopique ont été menées chez 713 enfants et adolescents (2 à 17 ans) et 251 nourrissons (3 à 23 mois), {Nom de fantaisie} étant évalué comme traitement de fond.

{Nom de fantaisie} était utilisé dès les premiers signes de prurit et de rougeur, afin de prévenir la progression vers des poussées de dermatite atopique. Un traitement par un corticostéroïde de puissance moyenne n'a été instauré qu'en cas de poussée sévère de la maladie non contrôlée par {Nom de fantaisie}. Lorsque la corticothérapie était initiée pour le traitement des poussées, le traitement par {Nom de fantaisie} était interrompu. Le groupe contrôle a reçu du placebo afin de maintenir le caractère double aveugle.

Les deux études ont montré une réduction significative de l'incidence des poussées ($p < 0,001$) en faveur d'{Nom de fantaisie}, {Nom de fantaisie} a également montré une meilleure efficacité sur tous les critères d'évaluation secondaires (EASI, évaluation globale de l'investigateur, évaluation du patient). Le prurit a été contrôlé au cours de la première semaine de traitement par {Nom de fantaisie}. Une proportion plus élevée de patients traités par {Nom de fantaisie} n'a présenté aucune poussée au cours des 6 mois (enfants [{Nom de fantaisie} 61 % vs placebo 34 %] ; nourrissons [{Nom de

fantaisie} 70 % vs placebo 33 %) et au cours des 12 mois de traitement (enfants [{Nom de fantaisie} 51 % vs placebo 28 %] ; nourrissons [{Nom de fantaisie} 57 % vs placebo 28 %]).

{Nom de fantaisie} a permis de diminuer la consommation de corticostéroïdes topiques : une proportion supérieure de patients du groupe {Nom de fantaisie} n'a pas utilisé de corticostéroïdes au cours d'une période de 12 mois [enfants ({Nom de fantaisie} 57 % vs témoins 32 %) ; nourrissons ({Nom de fantaisie} 64 % vs témoins 35 %)]. L'efficacité d'{Nom de fantaisie} s'est maintenue au cours du temps.

Une étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, à groupes parallèles et d'une durée de 6 mois, a été menée selon un plan similaire chez 192 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère. Le recours à un corticostéroïde topique a été nécessaire pendant $14,2 \pm 24,2$ % des jours de la période de 24 semaines de traitement dans le groupe {Nom de fantaisie} et pendant $37,2 \pm 34,6$ % des jours dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Au total, 50,0 % des patients du groupe {Nom de fantaisie} n'ont présenté aucune poussée, contre 24,0 % des patients du groupe placebo.

Une étude d'un an, en double aveugle, chez l'adulte présentant une dermatite atopique modérée à sévère a été menée en comparant {Nom de fantaisie} au triamcinolone (acétonide) crème à 0,1 % (pour le tronc et les extrémités) plus hydrocortisone (acétate) crème à 1 % (pour le visage, le cou et les plis). {Nom de fantaisie} et les corticostéroïdes topiques étaient utilisés sans aucune restriction. La moitié des patients du groupe contrôle a reçu des corticostéroïdes topiques sur plus de 95 % de la durée de l'étude. {Nom de fantaisie} a été moins efficace que le triamcinolone (acétonide) crème à 0,1 % (pour le tronc et les extrémités) plus hydrocortisone (acétate) crème à 1 % (pour le visage, le cou et les plis) dans le traitement à long terme (52 semaines) de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte.

Les études cliniques à long terme ont duré un an. Il n'existe pas de données pour une durée de traitement supérieure à un an.

Les fréquences d'application supérieures à deux fois par jour n'ont pas été étudiées.

Etudes spéciales

Des études de tolérance ont démontré qu'{Nom de fantaisie} ne présente pas de potentiel de sensibilisation de contact, de phototoxicité ou de photosensibilisation et elles n'ont montré aucune irritation cumulative.

Le potentiel d'atrophogénicité d'{Nom de fantaisie} chez l'être humain a été évalué comparativement à deux corticostéroïdes topiques de puissance moyenne et élevée (valérate de bétaméthasone, crème à 0,1 % ; acétonide de triamcinolone, crème à 0,1 %) et à l'excipient, chez 16 volontaires sains traités pendant 4 semaines. Les deux corticostéroïdes topiques ont induit une réduction significative de l'épaisseur de la peau mesurée par échographie, contrairement à {Nom de fantaisie} et à son excipient, qui n'ont pas induit de diminution de l'épaisseur de la peau.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Données obtenues chez l'animal

La biodisponibilité du pimécrolimus chez les mini-porcs après une dose unique cutanée administrée sur une durée de 22 h sous pansement semi-occlusif, était de 0,03 %. La quantité de produit actif apparenté au pimécrolimus présent dans la peau au site d'application (presque exclusivement la forme inchangée du pimécrolimus) est restée pratiquement constante pendant 10 jours.

Données obtenues chez l'homme

Absorption chez l'adulte

L'exposition systémique au pimécrolimus a été étudiée chez 12 adultes ayant une dermatite atopique traités par {Nom de fantaisie} deux fois par jour pendant 3 semaines. La surface corporelle atteinte se

situait entre 15 et 59 %. 77,5 % des concentrations sanguines de pimécrolimus étaient inférieures à 0,5 ng/ml et 99,8 % de l'ensemble des prélèvements était inférieur à 1 ng/ml. La concentration sanguine la plus élevée de pimécrolimus a été de 1,4 ng/ml chez un patient.

Chez 40 adultes traités par le pimécrolimus pendant des durées atteignant un an et dont 14 à 62 % de la surface corporelle était atteinte au départ, 98 % des concentrations sanguines de pimécrolimus ont été inférieures à 0,5 ng/ml. Une concentration sanguine maximale de 0,8 ng/ml n'a été mesurée que chez 2 patients à la 6^{ème} semaine de traitement. Aucun patient n'a présenté d'augmentation de la concentration sanguine au cours du temps durant les 12 mois de traitement. Chez 8 adultes atteints de dermatite atopique et chez lesquels l'ASC a pu être quantifiée, les valeurs de l'ASC_(0-12 h) s'étendaient de 2,5 à 11,4 ng.h/ml.

Absorption chez l'enfant

L'exposition systémique au pimécrolimus a été étudiée chez 58 enfants âgés de 3 mois à 14 ans. La surface corporelle atteinte était de 10 à 92 %. Ces enfants ont été traités par {Nom de fantaisie} deux fois par jour pendant 3 semaines et 5 d'entre eux ont été traités « à la demande » pendant des durées allant jusqu'à 1 an.

Les concentrations sanguines de pimécrolimus ont été constamment faibles indépendamment de l'étendue des lésions traitées ou de la durée du traitement. Elles se sont situées dans des limites similaires à celles mesurées chez les patients adultes. Environ 60 % des concentrations sanguines de pimécrolimus ont été inférieures à 0,5 ng/ml et 97 % de l'ensemble des prélèvements se sont situés en-dessous de 2 ng/ml. Les concentrations sanguines les plus élevées mesurées chez 2 enfants âgés de 8 mois à 14 ans ont été de 2,0 ng/ml.

Chez les nourrissons (âgés de 3 à 23 mois), la concentration sanguine la plus élevée a été de 2,6 ng/ml chez un patient. Chez les 5 enfants traités pendant 1 an, les concentrations sanguines ont été constamment faibles (valeur maximale : 1,94 ng/ml chez 1 patient). Il n'a pas été observé d'augmentation de la concentration sanguine avec le temps au cours des 12 mois de traitement.

Chez 8 patients âgés de 2 à 14 ans, les valeurs de l'ASC_(0-12 h) s'étendaient de 5,4 à 18,8 ng.h/ml. Les valeurs de l'ASC observées chez les patients dont la surface corporelle atteinte en début de traitement était < 40 % ont été similaires à celles observées chez ceux dont cette surface était ≥ 40 %.

La surface corporelle maximale traitée a été de 92 % dans les études de pharmacologie clinique et de 100 % dans les études cliniques de phase III.

Distribution, métabolisme et excrétion

En accord avec sa sélectivité cutanée, les concentrations sanguines de pimécrolimus sont très faibles après application topique. Il n'a donc pas été possible de déterminer le métabolisme du pimécrolimus après administration topique.

Chez des volontaires sains, après une prise orale unique de pimécrolimus radiomarqué, le pimécrolimus inchangé était le principal composant sanguin relatif à la substance active et de nombreux métabolites mineurs de polarité modérée, produits par O-déméthylations et oxygénation, ont été détectés.

La radioactivité liée à la substance active était principalement excrétée par voie fécale (78,4 %) et seule une faible fraction (2,5 %) a été récupérée dans les urines. La récupération totale moyenne de la radioactivité était de 80,9 %. Le pimécrolimus n'a pas été détecté dans les urines et moins de 1 % de la radioactivité fécale était due au pimécrolimus inchangé.

Aucun métabolisme du pimécrolimus n'a été observé *in vitro* dans la peau humaine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de toxicité sur la reproduction et de carcinogénéicité, menées après administration orale, n'ont produit des effets de pertinence clinique négligeable qu'à des doses excédant suffisamment celles utilisées chez l'homme. Le pimécrolimus n'a pas présenté de potentiel génotoxique, antigénique, phototoxique, photoallergénique ou photocarcinogénique. Les études sur le développement embryo/fœtal chez le lapin et le rat et les études de carcinogénéicité chez la souris et le rat avec administration par voie cutanée ont été négatives.

Des effets sur les organes de la reproduction et une altération des fonctions hormonales sexuelles ont été observés chez les rats mâles et femelles dans des études de toxicité à doses répétées après administration orale de 10 ou 40 mg/kg/j (= 20 à 60 fois l'exposition maximale chez l'homme après application cutanée). Ceci est confirmé par les résultats de l'étude de fertilité. Le niveau sans effets secondaires observés (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) pour la fertilité de la femelle était de 10 mg/kg/j (= 20 fois l'exposition maximale chez l'homme après application cutanée). Dans l'étude d'embryotoxicité par voie orale chez la lapine, un taux de résorption plus élevé associé à une toxicité maternelle a été observé à 20 mg/kg/j (= 7 fois l'exposition maximale chez l'homme après application cutanée) ; le nombre moyen de fœtus vivants n'a pas été modifié.

Des augmentations dose-dépendantes de l'incidence des lymphomes ont été observées à toutes les doses dans une étude de toxicité de 39 semaines par voie orale chez le singe. Des signes de récupération et/ou au moins de réversibilité partielle des effets ont été notés chez quelques animaux lors d'arrêt des dosages. L'échec pour trouver le niveau sans effets secondaires observés (NOAEL) empêche une évaluation de l'intervalle de sécurité entre une concentration non carcinogénique chez le singe et les expositions chez le patient. L'exposition systémique à la dose LOAEL de 15 mg/kg/jour était de 31 fois l'exposition maximale la plus élevée observée chez l'homme (enfant). Le risque chez l'homme ne peut complètement être exclu vu que le potentiel d'immunosuppression locale suite à une utilisation à long terme de pimécrolimus n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Triglycérides à chaînes moyennes
Alcool oléylique
Propylène glycol
Alcool stéarylique
Alcool cétylique
Mono et diglycérides
Cétostéaryl sulfate de sodium
Alcool benzylique
Acide citrique anhydre
Hydroxyde de sodium
Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans. Après première ouverture du tube : 12 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium avec laque intérieure protectrice en phénol-époxy et bouchon à vis en polypropylène.

Tubes de 15, 30, 60 et 100 grammes.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les émoullents peuvent être appliqués en même temps qu' {Nom de fantaisie} (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter nationalement]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[Date de révision]

ETIQUETAGE ET NOTICE

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

{NATURE/TYPE}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<{Nom de fantaisie}> 1 % crème

<{Nom (de fantaisie) et noms associés (voir Annexe 1) dosage forme pharmaceutique}>

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

Pimécrolimus

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 gr de crème contient 10 mg de pimécrolimus.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Triglycérides à chaînes moyennes, alcool oléylique, propylène glycol, alcool stéarylique, alcool cétylique, mono et diglycérides, cétostéaryl sulfate de sodium, alcool benzylique, acide citrique anhydre, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Crème

Tubes de <15>, <30>, <60> et <100> grammes. <[A compléter au niveau national]>

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Utilisation cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DU LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

<[A compléter au niveau national]>

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Appliquer une fine couche de {Nom de fantaisie} sur toute la peau affectée.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

{Nom de fantaisie } 1 % crème

Pimécrolimus

Utilisation cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot : {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Tubes de <15>, <30>, <60> et <100> grammes. <[A compléter au niveau national]>

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

**8. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

9. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

<{Nom de fantaisie}> 1 % crème

<{Nom (de fantaisie) et noms associés (voir Annexe 1) dosage forme pharmaceutique}>

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

{pimécrolimus}

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser {Nom de fantaisie} crème.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que {Nom de fantaisie} et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser {Nom de fantaisie}
3. Comment utiliser {Nom de fantaisie}
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver {Nom de fantaisie}
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE {NOM DE FANTAISIE} ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

{Nom de fantaisie} crème est une crème blanche, inodore, qui ne tache pas et s'étale facilement ; la crème contient 1 % en poids de pimécrolimus.

{Nom de fantaisie} crème traite spécifiquement l'inflammation de la peau appelée dermatite atopique (eczéma). Il agit sur les cellules de la peau responsables de l'inflammation, de la rougeur et des démangeaisons caractéristiques de l'eczéma.

{Nom de fantaisie} crème est disponible en tubes de 15, 30, 60 et 100 grammes.

La crème est utilisée dans le traitement des signes et symptômes de l'eczéma léger à modéré (par ex. rougeur et démangeaisons) chez l'enfant âgé de 2 ans et plus, l'adolescent et l'adulte. Lorsqu'elle est utilisée pour traiter les signes et symptômes précoces, elle prévient la progression des symptômes vers les poussées graves d'eczéma.

{Nom de fantaisie} crème n'est à utiliser uniquement qu'après d'autres médicaments ou des émoullients qui n'ont pas été efficaces pour vous ou si votre médecin a recommandé que ces autres médicaments ne soient pas utilisés.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER {NOM DE FANTAISIE}

Suivez attentivement toutes les instructions données par votre médecin.

Lisez les explications suivantes avant d'utiliser {Nom de fantaisie} crème.

N'utilisez jamais {Nom de fantaisie} crème

- si vous êtes hypersensible (allergique) au pimécrolimus ou à l'un des autres composants contenus dans {Nom de fantaisie} crème.
- si vous avez un système immunitaire affaibli (si vous êtes immunodéprimé).

Faites attention avec {Nom de fantaisie} crème

{Nom de fantaisie} n'est pas approuvé pour les enfants de moins de 2 ans. Dès lors, il ne peut être utilisé pour ce groupe d'âge. Consultez alors votre médecin.

{Nom de fantaisie} crème doit uniquement être utilisé pour la dermatite atopique. Ne pas utiliser pour d'autres affections cutanées.

{Nom de fantaisie} crème est réservé à l'usage externe. Ne l'appliquez pas dans le nez, dans la bouche ou dans les yeux. En cas d'application accidentelle sur ces zones, la crème doit être soigneusement essuyée et/ou rincée à l'eau. Prenez soin de ne pas l'avaler ou de ne pas la mettre accidentellement en bouche lors d'application par exemple de la crème sur les mains.

N'appliquez pas la crème sur des lésions cutanées infectées par un virus actif, comme les boutons de fièvre (appelées aussi herpes simplex) ou les boutons de varicelle.

Si votre peau est infectée, votre médecin vous demandera d'utiliser un médicament approprié pour traiter l'infection. Si l'infection a disparu des endroits à traiter, le traitement avec {Nom de fantaisie} peut commencer. Si votre peau s'infecte au cours d'un traitement avec {Nom de fantaisie}, consultez votre médecin. Votre médecin pourrait vous demander d'arrêter le traitement avec {Nom de fantaisie} jusqu'à ce que l'infection soit complètement sous contrôle.

{Nom de fantaisie} peut être associé à un risque accru d'infection sévère à herpes simplex (eczema herpeticum). Si vous développez des plaies douloureuses sur votre corps, prenez immédiatement contact avec votre médecin. Le traitement avec {Nom de fantaisie} doit être arrêté jusqu'à ce que l'infection ait disparu.

{Nom de fantaisie} peut entraîner des réactions au niveau du site d'application, telles que la sensation de chaleur et/ou de brûlure. Ces réactions sont habituellement légères et ne durent pas longtemps. Si vous développez une réaction sévère à {Nom de fantaisie}, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Si vous utilisez {Nom de fantaisie}, ne couvrez pas la peau traitée avec des bandages ou des pansements. Vous pouvez cependant porter vos vêtements normaux.

Évitez de vous exposer de manière exagérée au soleil, aux lampes ou bancs solaires pendant le traitement par {Nom de fantaisie}. Si vous devez sortir après l'application d' {Nom de fantaisie}, portez des vêtements amples, utilisez des protections solaires appropriées et réduisez au minimum le temps d'exposition au soleil.

Si vous avez de l'érythrodermie (rougeur sur la quasi-totalité du corps) ou une maladie de la peau appelée syndrome de Netherton, demandez l'avis de votre médecin avant de débiter le traitement par {Nom de fantaisie}.

Demandez aussi conseil à votre médecin avant d'utiliser {Nom de fantaisie} si vous souffrez d'atteintes malignes de la peau (tumeurs) ou si vous avez un système immunitaire affaibli (immunodéprimé) quelque soit la cause.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, parlez-en à votre médecin avant de commencer un traitement avec {Nom de fantaisie}. Vous ne devez pas utiliser {Nom de fantaisie} si vous êtes enceinte.

Si vous allaitez votre enfant, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser {Nom de fantaisie} ou tout autre médicament. Il n'est pas connu si la substance active de {Nom de fantaisie} passe dans le lait après application sur la peau. N'appliquez pas {Nom de fantaisie} sur les seins au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

{Nom de fantaisie} n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Utilisation d'autres médicaments

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même ceux qui n'ont pas été prescrits par un médecin.

Si vous avez un eczéma étendu, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par {Nom de fantaisie} avant de faire des vaccinations. Demandez à votre médecin comment vous devez procéder à ce sujet.

{Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé en même temps que des traitements aux rayons ultraviolets (par ex. UVA, PUVA, UVB) ou des médicaments immunosuppresseurs par voie systémique (par ex. azathioprine ou ciclosporine).

Des interactions avec d'autres médicaments que vous prenez actuellement sont improbables.

3. COMMENT UTILISER {NOM DE FANTAISIE} CREME

Utilisez toujours {Nom de fantaisie} exactement selon les instructions de votre médecin. Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions.

Vous pouvez utiliser {Nom de fantaisie} sur toutes les surfaces du corps, y compris la tête, le visage, le cou et les plis. Appliquez la crème comme suit :

- Lavez et séchez vos mains.
- Ouvrez le tube. (La première fois que vous utilisez le tube, vous devez casser le scellé à l'aide de la pointe se trouvant dans le bouchon).
- Pressez un peu de crème sur vos doigts.
- Appliquez une fine couche d' {Nom de fantaisie} sur les lésions de façon à les couvrir complètement.
- Appliquez uniquement sur les zones affectées par l'eczéma .
- Faites pénétrer complètement en frottant doucement.
- Remettez le bouchon sur le tube.

La crème doit être appliquée deux fois par jour, par exemple matin et soir. Vous pouvez utiliser des hydratants (émollients) avec {Nom de fantaisie}. Si vous utilisez des hydratants, appliquez les immédiatement après {Nom de fantaisie}.

Ne prenez pas de bains ou de douches ou ne nagez pas juste après avoir appliqué {Nom de fantaisie}. Cela pourrait faire partir la crème.

Combien de temps faut-il appliquer {Nom de fantaisie}?

Le traitement à long terme doit être intermittent et non continu. Arrêtez {Nom de fantaisie} aussitôt que les signes d'eczéma ont disparu.

Poursuivez l'utilisation de la crème aussi longtemps que votre médecin vous le conseille.

Si aucune amélioration ne survient après 6 semaines ou en cas d'aggravation de l'eczéma, arrêtez le traitement et consultez votre médecin.

Dans le traitement au long terme de l'eczéma, commencez à appliquer {Nom de fantaisie} dès que vous observez les signes et symptômes (rougeurs et démangeaisons). Cela aide à prévenir la progression des symptômes vers des poussées sévères d'eczéma. Si les signes et symptômes réapparaissent, recommencez le traitement à nouveau.

Si vous avez utilisé plus de {Nom de fantaisie} que vous n'auriez dû

Si vous avez mis plus de crème sur votre peau que ce qui était nécessaire, il suffit juste de l'enlever.

Si vous oubliez d'utiliser {Nom de fantaisie}

Si vous avez oublié de faire une application de crème, faites la dès que possible et continuez ensuite selon votre schéma d'application habituel.

Si vous avez accidentellement avalé {Nom de fantaisie}

Si vous ou quelqu'un d'autre a accidentellement avalé {Nom de fantaisie}, informez votre médecin immédiatement.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec {Nom de fantaisie} sont des réactions (par ex. gêne) au niveau du site d'application. De telles réactions sont généralement légères / modérées, surviennent en début de traitement et ne durent pas longtemps.

Effets indésirables très fréquents, rapportés chez plus de 1 personne sur 10 :

Une sensation de chaleur et/ou de brûlure au niveau du site d'application.

Effets indésirables fréquents, rapportés entre 1 personne sur 10 et 1 personne sur 100 :

Irritation, démangeaisons et rougeurs de la peau au niveau du site d'application. Infections de la peau (par exemple folliculite).

Effets indésirables peu fréquents, rapportés entre 1 personne sur 100 et 1 personne sur 1000 :

Infections cutanées comme impétigo (infection cutanée bactérienne), herpes simplex (boutons de fièvre), herpes zoster (zona), dermatite à herpes simplex (eczéma herpeticum), molluscum contagiosum (infection cutanée virale), verrues et furoncles. Réactions au niveau du site d'application telles que éruption, douleur, sensation de picotement, légère desquamation de la peau, sécheresse, gonflement et aggravation des symptômes de l'eczéma.

Effets indésirables rares, rapportés entre 1 personne sur 1000 et 1 personne sur 10 000 :

Rougissemets, éruptions, sensation de brûlure, démangeaisons ou gonflements survenus peu après la prise d'alcool. Réactions cutanées allergiques (ex. gonflement, démangeaisons ou rougeur).

Rarement, des cas d'atteintes malignes, incluant des lymphomes et des cancers cutanés, ont été rapportés chez les patients utilisant {Nom de fantaisie}. Cependant un lien avec le traitement par {Nom de fantaisie} crème n'a pas été confirmé ou réfuté vu le manque de données disponibles jusqu'à présent.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER {Nom de fantaisie}

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

Conserver dans le conditionnement original.

Conserver le tube dans la boîte.

Tenir le tube bien fermé.

Ne pas utiliser la crème après la date de péremption figurant sur le tube et la boîte.

Une fois ouvert, le tube doit être utilisé dans les 12 mois. Il peut être utile d'écrire sur l'espace approprié sur le carton la date d'ouverture du tube.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Si vous avez des questions ou si vous avez des incertitudes sur le médicament, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Date de la dernière révision :
{Nom de fantaisie} crème

Que contient {Nom de fantaisie}

La substance active de {Nom de fantaisie} crème est le pimécrolimus.

Les autres composants de {Nom de fantaisie} sont : triglycérides à chaînes moyennes, alcool oléylique, propylène glycol, alcool stéarylique, alcool cétylique, mono et diglycérides, cétostéaryl sulfate de sodium, alcool benzylique, acide citrique anhydre, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Qu'est ce que {Nom de fantaisie} et contenu de l'emballage extérieur

<[A compléter au niveau national]>

Titulaire de L'autorisation de mise sur le marché et fabricant

<[A compléter au niveau national]>

<Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :>

<{Nom de l'état membre}> <{Nom du médicament}>

<{Nom de l'état membre}> <{Nom du médicament}>

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

ANNEXE IV

CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes, sous la coordination de l'État membre de référence, doivent s'assurer que les conditions suivantes sont remplies par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché :

1. Plan de communication

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent mettre en place un plan de communication non-promotionnel exhaustif destiné à la fois aux médecins et aux patients, afin de préciser l'utilisation correcte du pimecrolimus dans le cadre de l'indication approuvée ; de fournir des orientations sur le moment de commencer ou arrêter le traitement et sur la façon d'administrer la crème en fonction de l'étendue de la maladie ; et, enfin, de réduire les utilisations non approuvées : dans les tranches d'âge et les groupes présentant un risque élevé.

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent fournir à l'État membre de référence, dans le cadre du plan de gestion du risque, les exemplaires définitifs des documents pédagogiques destinés aux médecins et aux patients avant leur distribution.

Une lettre à l'attention des professionnels de santé doit être envoyée aux professionnels concernés le 3 avril 2006.

2. Étude sur le lymphome

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent relancer l'étude sur le lymphome en 2009 et rapporter les résultats à l'État membre de référence.

3. Étude de registre (C2311)

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent soumettre des mises à jour semestrielles à l'État membre de référence sur l'étude de cohorte et d'observation prospective sur 10 ans afin d'évaluer le risque de cancer systémique chez les patients pédiatriques.

4. Étude C2308

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent fournir une nouvelle analyse des données issues de cette étude cas-témoins afin d'évaluer le risque de cancer de la peau sans présence de mélanome. Les plannings dépendront de l'ampleur de la nouvelle analyse, qui doit être précisée avec l'État membre de référence.

5. Études pharmacologiques et études du mécanisme d'action

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent rapporter les résultats de toutes les études prévues, dans le cadre du plan de gestion du risque. Au vu de ces résultats, la nécessité de mener d'autres études sera réexaminée avec l'État membre de référence.

6. Conseil de pharmacovigilance et de surveillance (DSMB) indépendant

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent constituer un Conseil de pharmacovigilance et de surveillance (DSMB) indépendant afin d'évaluer la sécurité du pimecrolimus tous les six mois à partir de toutes les données relatives à la sécurité issues des essais cliniques, des études pharmacoépidémiologiques et de pharmacovigilance. Le DSMB sera composé de médecins indépendants spécialisés en dermatologie, en pédiatrie, en immunologie, en épidémiologie et en oncologie. Il se réunira deux fois par an afin d'examiner toutes les données issues des essais cliniques, des études pharmacoépidémiologiques et de pharmacovigilance menés sur le pimecrolimus. Il publiera un rapport d'expert semestriel qui sera remis à toutes les autorités nationales compétentes dans l'Union européenne et joint au Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR). Le premier rapport sera publié en 2007 et cette exigence sera revue régulièrement.

7. Statut sérologique VIH, HTLV-1 pour le lymphome T et EVB pour le lymphome B chez les patients

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent fournir, si possible, le statut immunitaire et les données sérologiques associés aux cas de tumeurs signalés aux autorités de réglementation et dans les PSUR.

8. Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR)

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent remettre un PSUR tous les six mois. Cette exigence sera revue régulièrement.

Les cas de tumeurs et de zona doivent être surveillés et des mises à jour régulières doivent être fournies dans les PSUR.

9. Plan de gestion du risque

Conformément à la « Directive sur les systèmes de gestion du risque pour les médicaments à usage humain (EMEA/CHMP/96268/2005) », les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent fournir à l'État membre de référence un plan de gestion du risque exhaustif.

10. Comparaison entre l'utilisation du pimecrolimus dans l'Union européenne et aux États-Unis

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent justifier les différences observées entre l'utilisation du pimecrolimus aux États-Unis et dans l'Union européenne.

11. Évaluation de l'utilisation non approuvée chez les patients ne souffrant pas de DA

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent évaluer l'utilisation de Elidel chez les patients ne souffrant pas de DA et rapporter leurs résultats une fois par an. Cela doit s'appliquer à *toutes* les tranches d'âge, y compris les patients de moins de 2 ans.

12. Évaluation de l'utilisation non-approuvée chez les patients de moins de 2 ans, souffrant de DA

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché doivent évaluer l'utilisation non approuvée du pimecrolimus chez les patients de moins de 2 ans.